

Aus der Urologischen Universitätsklinik
Marburg a.d. Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. G. Rodeck

**SERUMEIWEISSBILD UND PROTEINURIE BEI
PATIENTEN MIT HARNSTEINLEIDEN**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg
vorgelegt von —

ADELHEID LICHTHARDT, geb. Brückner
—
aus Hamm/Westf.

Marburg 1974
—

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

Aus der Urologischen Universitätsklinik
Marburg a.d. Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. G. Rodeck

SERUMEIWEISSBILD UND PROTEINURIE BEI
PATIENTEN MIT HARNSTEINLEIDEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg
vorgelegt von

ADELHEID LICHTHARDT, geb. Brückner
aus Hamm/Westf.

Marburg 1974

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg am 21. Dezember 1974

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan: Prof. Dr. med. H. Oepen

Referent: Prof. Dr. med. Bichler

Correferent: Prof. Dr. med. Müller

Ich danke Herrn Prof. Dr. Bichler für die Überlassung des Themas sowie die freundliche Unterstützung und die wertvollen Anregungen bei der Durchführung der Untersuchungen und allen auftretenden Fragen.

Herrn Prof. Dr. Kodeck danke ich für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes im Labor der Urologischen Universitätsklinik Marburg.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552319_0082

Inhaltsverzeichnis und Gliederung

	Seite
I. Einleitung	1
II. Untersuchungsgut	3
III. Methodik	5
IV. Ergebnisse	13
V. Diskussion	25
VI. Zusammenfassung	40
VII. Literaturnachweis	42

Investigations and Analysis

Page

1. Introduction

2. Literature Review

3. Research Methodology

4. Data Collection

5. Data Analysis

6. Results and Discussion

7. Conclusion

SERUMEIWEISSBILD UND PROTEINURIE BEI PATIENTEN MIT HARNSTEINEN

I. EINLEITUNG

Die Proteinurie ist ein Befund, den man bei einer Vielzahl verschiedener Erkrankungen antreffen kann: außer der physiologischen Proteinurie (3, 5, 15, 19, 26, 31, 45) und der bei körperlicher Belastung (6, 45) wurde die Eiweißausscheidung im Urin bei Glomerulonephritis, diabetischer Glomerulosklerose, Lupus Erythematoses, Zystenniere und Pyelonephritis (36, 37) sowie Diabetes mellitus (42) und Nierentumoren (7) beobachtet und untersucht. Dabei wurden pathophysiologische Zusammenhänge und neue diagnostische Möglichkeiten entdeckt.

Für die Steinerkrankung waren in erster Linie die nicht-serumidentischen Eiweiße des Urins, wie das Mukoprotein von TAMM & HORSFALL (50) oder die von BOYCE u.a. (17) gefundene "Matrix Substance A", von Interesse. Diesen harnspezifischen Mukoproteinen wurde die entscheidende Funktion bei der Harnsteinbildung - als "aktive Matrix" (13, 18) oder Kristallisationskern (23) - zugeschrieben.

Auch ein kausaler Zusammenhang zwischen Gesamtproteinurie und Steingenese wurde diskutiert (24, 30) und diese Diskussion weiter angeregt durch den Nachweis serumidentischer Proteine in der Steinmatrix (17, 32).

Haben mehrere Forscher die physiologische Proteinurie zum Teil mit genauer immunologischer Auftrennung in die Proteineinzelfraktionen untersucht (3, 5, 45), so fällt auf, daß die Eiweißausscheidung bei Nephrolithiasis zwar weitgehend qualitativ (30, 31), quantitativ bisher jedoch nur durch Wägung der RS-1 - Fraktion (32) oder Messung des Gesamteiweißes und elektrophoretische Auswertungen (20, 22) bestimmt wurde.

Im Zusammenhang mit der Eiweißausscheidung im Urin war es von Interesse zu prüfen, in wieweit bei Nierensteinkranken Veränderungen der Proteineinzelfractionen im Serum vorliegen. Wir wurden darin umso mehr bestärkt, als bei Durchsicht der Literatur vergleichbare Untersuchungen nicht vorlagen, wie sie für einige andere Krankheiten, zum Beispiel Malignome (8), Entzündungen (27), Lebererkrankungen (39) und Nephrosen (40) bekannt sind.

Aufgabe dieser Arbeit soll es daher sein, die Gesamtproteinurie und die Einzelfractionen der Plasmaproteine im Urin von Steinpatienten zu untersuchen, eventuelle Veränderungen im Serumproteinmuster beim Steinkranken aufzuzeigen und daraus Rückschlüsse auf Steinbildung und Begleitumstände der Nephrolithiasis zu ziehen.

II. U N T E R S U C H U N G S G U T

Es wurden 9 Urine von nierengesunden Testpersonen (Durchschnittsalter 24 Jahre, 8 ♂, 1 ♀) untersucht, um Bezugswerte für die Eiweißfraktionen im Urin von Steinpatienten zu erhalten.

Die Vergleichszahlen für die Eiweißfraktionen im Serum wurden einer Arbeit von BECKER u.a. (2), gemessen an einem Kollektiv von 150 Normalpersonen, entnommen.

Von den insgesamt 33 an Harnsteinen leidenden Personen wurden 32 Urine und 33 Seren untersucht. Diese Patienten wurden nach Zeitpunkt der Erstmanifestation der Erkrankung, Schweregrad des begleitenden Infektes und Art des Steines in vier Gruppen eingeteilt; als besondere Gruppe wurden Patienten mit einem primären Hyperparathyreoidismus (HPT) zusammengefaßt (Tabelle 1).

Tabelle 1: Einteilung des Untersuchungsgutes

Gruppe		Anzahl	Leukoz./mm ³ Nativurin	untersuchte Urine Seren	
I	Nieren- gesunde	9	keine	9	150 (2)
II	erstmalige Steine	6	20 - 50	6	6
III	mittelgradiger Harnwegsinfekt	8	20 - 650	7	8
IV	schwerer Harnwegsinfekt	6	massenhaft	6	6
V	Uratsteine	7	10 - 480	7	7
VI	primärer HPT	6	40 - 400	6	6

II : Die Patienten mit erstmalig festgestellter Harnsteinbildung (Kalzium-haltige Steine) waren 27 bis 63 Jahre alt (1 ♀ und 5 ♂).

III: Das Alter der an einem mäßigen Harnwegsinfekt (HWI) erkrankten Patienten lag zwischen 9 und 52 Jahren (3 ♀ und 5 ♂).

IV : Die Kranken mit schwerem Harnwegsinfekt (HWI) (2 ♀ und 4 ♂) waren 22 bis 53 Jahre alt und hatten eine lange Steinanamnese.

- V : Bei den Patienten der Gruppe V lag ein gesichertes Uratsteinleiden bei permanenter Säurestarre vor (pH um 5,4). Sie waren 28 bis 64 Jahre alt (3 ♀ und 4 ♂).
- VI : Die Patienten mit einem durch wiederholte Kalzium- und Phosphatbestimmungen in Serum und Urin erhärteten primären Hyperparathyreoidismus (3 ♀, 3 ♂) waren zwischen 36 und 43 Jahre alt.

Außer den von vornherein in einer Gruppe zusammengefaßten Patienten mit Uratsteinen wurden bei weiteren 11 Patienten Steinanalysen durchgeführt. Diese ergaben:

7 Kalziumoxalatsteine (3 aus Gruppe II, 3 aus Gruppe III, 1 aus Gruppe VI),

2 Kalziumphosphatsteine (1 aus Gruppe III, 1 aus Gruppe IV),

2 gemischte Kalziumoxalat- und -phosphatsteine (1 aus Gruppe III, 1 aus Gruppe VI).

III. M E T H O D I K

1. Uringewinnung und Konzentration

Die nierengesunden Kontrollpersonen sammelten einen exakten 24-Stunden-Urin, die Steinpatienten eine Urinmenge von ca. 1,5 Litern, da die Beschaffung eines 24-Stunden-Urins bei den zum größten Teil ambulanten Patienten nicht möglich war.

Der durch einen Zusatz von NaN_3 haltbar gemachte Urin wurde entweder sofort aufgearbeitet oder zunächst eingefroren aufbewahrt.

Die Aufarbeitung erfolgte nach einer von BICHLER u.a. (5) beschriebenen Methode:

Der Urin wird in einem Ultrafiltrationsgerät der Fa. Millipore¹ durch ein bakteriendichtes Filter von Zellen, Zellbruchstücken, Kristallen und Bakterien befreit. Eine genau abgemessene Urinmenge wird anschließend im selben Ultrafiltrationsgerät über einer Pelli-con-Ultrafiltrationsmembran², undurchlässig für Moleküle mit einem Molekulargewicht über 1000, bei einem Druck von 7 atü eingedickt. Dieser die Makromoleküle enthaltende Überstand wird in Dialysierschläuche gefüllt und 24 Stunden lang gegen fließendes kaltes Wasser dialysiert. Durch Unterdruckverdampfung im Büchi - Rotationsverdampfer³ wird der Urin auf etwa 20 ml eingeeengt und anschließend lyophilisiert.

Das Lyophilisat, das die Makroproteine des Urins mit einem Molekulargewicht von mehr als 1000 enthält, wurde auf mg genau abgewogen.

2. Gesamteiweißbestimmung des Lyophilisats

Hierzu wurde eine von THIELER und ANGER (51) beschriebene modifizierte Biuretmethode (54) angewendet. Statt der mit Trichloressigsäure (TCA) gefällten Urinbestandteile benutzten wir das nach der obenstehenden Methode gewonnene Lyophilisat. Hiervon wurden 10 mg abgewogen und mit je 5 ml Weichselbaum'schem Biuretreagens⁴ und physiologischer Kochsalzlösung (THIELER und ANGER verwendeten aqua dest.) versetzt. Die nach längerem Schütteln noch nicht aufgelösten Bestandteile wurden durch Zentrifugieren bei 4400 U/Min. beseitigt.

1 Millipore, Neuisenburg

2 Millipore, Neuisenburg

3 Colora Meßtechnik GmbH, Lorch (Württemberg)

4 Merck, Darmstadt

Die Extinktion des Testansatzes wurde im Eppendorf-Photometer¹ bei 546 nm und einer Schichtdicke von 2 cm gegen einen Leerwert aus Weichselbaum'schem Biuretrea-gens und physiologischer Kochsalzlösung im Verhältnis 1:1 bestimmt. Die Berechnung erfolgte mit dem bei der Serumeiweißbestimmung nach Biuret üblichen Faktor 19,0 (54). Das Produkt Extinktion x 19,0 ergibt den Eiweiß-anteil in mg von 10 mg Lyophilisat.

THIELER und ANGER fanden mit dieser Methode im Ver-gleich mit der KJELDAHL-Methode (28) um $16,0 \pm 7,85\%$ zu hohe Werte, die sie auf die Eigenfarbe des Urins, bedingt durch Urobilinogen, Urochrom u.a., zurückführ-ten. Sie schlugen daher eine Korrektur des erhaltenen Ergebnisses vor (51).

Dazu wurde in dieser Arbeit ein zweiter Testansatz* mit 10 mg Lyophilisat, 5 ml 2N NaOH und 5 ml physiolo-gischer Kochsalzlösung zusammengestellt, geschüttelt, zentrifugiert und die Extinktion im Photometer gemes-sen. Das Produkt aus Extinktion x 19,0 ergibt den An-teil am zu hohen Eiweißwert, der durch die Eigenfarbe bedingt ist, und muß vom Ergebnis des ersten Testan-satzes abgezogen werden.

Fanden THIELER und ANGER ohne Abzug der Eigenfarbe $16,0 \pm 7,85\%$ zu hohe Eiweißwerte, so betrug der in dieser Arbeit bei 71 Bestimmungen gemessene Anteil der Eigenfarbe $15,1 \pm 9,35\%$ der mit Biuret gefundenen Wer-te.

Der Variationskoeffizient, berechnet nach der Formel

$$VK = \frac{s}{\bar{x}} \times 100 \quad (47)$$

betrug bei der Gesamteiweißbestimmung mit Abzug der Eigenfarbe 6,25. Die Methode hat damit eine gute Re-produzierbarkeit.

3. Bestimmung der Konzentration serumidentischer Proteine im Urin

Es wurden folgende 12 Einzelproteine mit der ein-fachen radialen Immundiffusionstechnik nach MANCINI u.a. (38) unter Verwendung der Partigen - Immundiffu-sionsplatten² (Abb. 1) untersucht:

Albumin; saures α_2 -Glykoprotein, α_1 -Antitrypsin; Haptoglobin, α_2 -Makroglobulin; β_1 A-Globulin, β -Lipo-protein, Hämopectin, Transferrin; IgG, IgA, IgM.

1 Netheler & Hinz GmbH, Hamburg

2 Behringwerke AG, Marburg/Lahn

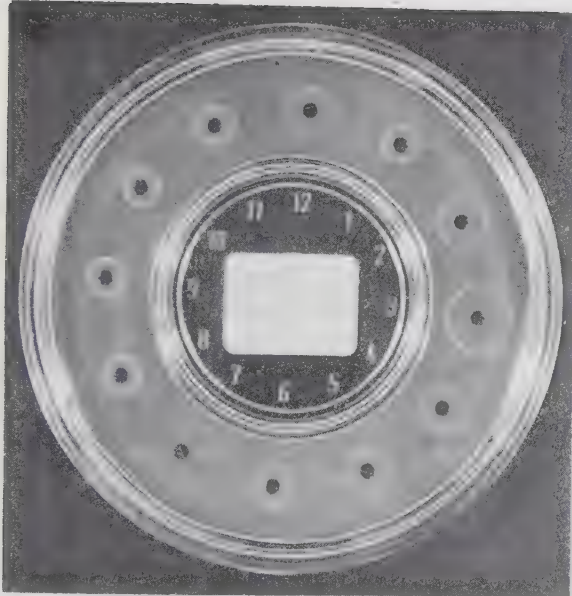


Abb.1 Partigen - Immundiffusionsplatte zur Bestimmung von Eiweißkonzentrationen

Als Testansätze wurden Eppendorf-Reaktionsgefäße¹ wie folgt beschickt:

- für die Albumin-Bestimmung
 - 10 mg Lyophilisat in
 - 0,2 ml physiologischer Kochsalzlösung,
- für die übrigen 11 Fraktionen
 - 10 mg Lyophilisat in
 - 0,1 ml physiologischer Kochsalzlösung.

Um eine möglichst vollständige Auflösung des Lyophilisates zu erreichen, wurde der Inhalt der Reaktionsgefäße auf einem Reagenzglasschüttler vermengt.

Zur Aufstellung der Eichkurven wurde ein Standardhumanserum² in folgenden Verdünnungen verwendet:

1 Eppendorf Gerätebau, Hamburg
2 Behringwerke AG, Marburg/Lahn

für die Bestimmung von

Albumin	1:50, 1:70, 1:150,
saures α_1 -Glykoprotein	1:1, 1:2, 1:6,
α_1 -Antitrypsin	1:2, 1:3, 1:8,
Haptoglobin	1:2, 1:3, 1:8,
α_2 -Makroglobulin	1:1, 1:2, 1:6,
β_1 -A-Globulin	1:1, 1:2, 1:4,
Hämopexin	1:1, 1:2, 1:4,
Transferrin	1:2, 1:3, 1:8,
IgG	1:10, 1:20, 1:50,
IgA	1:2, 1:4, 1:10 und
IgM	1:1, 1:2, 1:6.

Da β -Lipoprotein im Standardhumanserum nicht stabil ist, wurde kurz vor dem Auftragen auf die Platten ein "Poolserum" aus ca. 20 frischen Seren hergestellt. Die Konzentration für β -Lipoprotein wurde mit 530 mg% angenommen, was der mittleren Serumkonzentration entspricht (2). Zur Aufstellung der Eichkurve für β -Lipoprotein wurde das Poolserum auf 1:2, 1:3 und 1:8 verdünnt.

Die drei Standardansätze wurden in die Löcher 1, 2 und 3 der entsprechenden Immundiffusionsplatte (s. Abb. 1) mit zunehmender Verdünnung aufgetragen, in die Löcher 4 bis 12 kamen die Lyophilisatansätze. Aufgetragen wurde eine Menge von 2 Mikrolitern pro Loch mit einer Hamilton - Spritze.

Die beschickten Platten wurden mit einem feuchten Schwämmchen versehen, verschlossen und 48 Stunden bei Zimmertemperatur inkubiert.

Zur Bestimmung der Radien (r) der Antigen - Antikörper - Präzipitate wurde ein Lineal der Fa. Behring² verwendet, mit dem auf $1/10$ mm genau abgelesen werden kann.

Für jede Eiweißfraktion wurde eine Standardkurve mit den Werten der Präzipitate von Loch 1 bis 3 aufgestellt, von der die Konzentrationen der Testansätze direkt abgelesen werden können (Abb. 2).

1 Micromesure N.V., Den Haag

2 Behringwerke AG, Marburg/Lahn

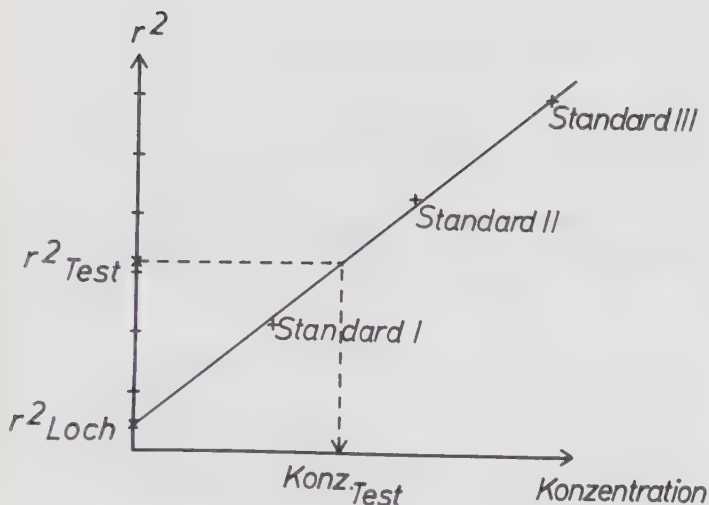


Abb. 2 Standardkurve zur Berechnung der Eiweißkonzentrationen im Testansatz

Die Konzentration der Eiweißfraktion im Nativurin $(P)_{\text{Nativurin}}$ errechnet sich aus:

- 1) der Konzentration des Proteins im Testansatz $(P)_{\text{Testans.}}$, abgelesen von der Standardkurve (s. Abb. 2),
- 2) der Konzentration der adialysablen Substanzen im Testansatz $(aS)_{\text{Testans.}}$ (5 g% für Albumin, 10 g% für die 11 anderen Fraktionen) und
- 3) der Konzentration der adialysablen Substanzen im Nativurin $(aS)_{\text{Nativurin}}$

nach der Formel:

$$(P)_{\text{Nativurin}} = \frac{(P)_{\text{Testans.}} \times (aS)_{\text{Nativurin}}}{(aS)_{\text{Testans.}}} \quad (\text{mg\%}).$$

4. Gesamteiweißbestimmung im Serum

Das Gesamteiweiß im Serum der Testpersonen wurde mit Biuret (54) bestimmt.

Im Testansatz wurden zusammengegeben:

- 0,1 ml Serum,
- 5,0 ml Weichselbaum'sches Biuretreagens und
- 4,9 ml physiologische NaCl-Lösung .

Nach Inkubieren von 30 Minuten wurde die Extinktion des Testansatzes mit einem Eppendorf - Photometer bei 546 nm und einer Schichtdicke von 2 cm gegen einen Leerwert aus 5 ml Biuretreagens und 5 ml physiologischer Kochsalzlösung gemessen. Die Eiweißkonzentration errechnet sich nach:

Extinktion x 19,0 = Eiweißkonzentration im Serum in g% . *

5. Untersuchung von Proteineinzelfractionen im Serum

Zur Bestimmung von 12 Eiweißfraktionen im Serum (Albumin, saures α_1 -Glykoprotein, α_1 -Antitrypsin, Haptoglobin, α_2 -Makroglobulin, β_1 A-Globulin, β -Lipoprotein, Hämoexin, Transferrin, IgG, IgA, IgM) wurde die obenbeschriebene einfache radiale Immundiffusionstechnik nach MANCINI (38) angewendet.

Die Standardverdünnungen aus Standard - Humanserum bzw. "Poolserum" (siehe oben) wurden in denselben Konzentrationen hergestellt wie bei der Bestimmung der Konzentrationen der Eiweißfraktionen im Urin.

Die Probandenserum wurden folgendermaßen verdünnt:

für die Bestimmung von	
Albumin	1:100,
saures α_1 -Glykoprotein	1: 4,
α_1 -Antitrypsin	1: 5,
Haptoglobin	1: 6,
α_2 -Makroglobulin	1: 5,
β_1 A-Globulin	1: 4,
β -Lipoprotein	1: 4,
Hämoexin	1: 4,
Transferrin	1: 5,
IgG	1: 40,
IgA	1: 8 und
IgM	1: 5.

Die Berechnung der Eiweißkonzentrationen im Testansatz (P)_{Testansatz} verlief analog zur Bestimmung der Eiweißkonzentrationen im Urin - Testansatz aus den Standardkurven; die Serumkonzentrationen der Proteinefraktionen (P)_{Serum} errechneten sich nach:

$$(P)_{\text{Serum}} = (P)_{\text{Testans.}} \times \text{Verdünnungsfaktor des Serums (mg\%)}. *$$

6. Statistische Auswertung*

Es wurden bestimmt (1) :

- a) der Mittelwert M aus den Einzelwerten $x_1, x_2, \dots, x_n$ einer Meßreihe nach

$$M = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{n} ,$$

- b) die Standardabweichung σ aus den Abweichungen x der Einzelwerte vom Mittelwert nach

$$\sigma = \pm \sqrt{\frac{\sum x^2}{n - 1}} ,$$

- c) die Standardabweichung des Mittelwerts σ_M nach

$$\sigma_M = \pm \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \quad \text{sowie}$$

- d) Signifikanzen beim Vergleich zweier Meßreihen mit dem t - Test nach den Formeln

$$D = \text{Differenz zweier Mittelwerte} = M - M' ,$$

$$\sigma_D = \text{Standardabweichung der Differenz} = \pm \sqrt{\sigma_M^2 + \sigma_{M'}^2} ,$$

$$t = \frac{D}{\sigma_D} .$$

*Ich danke Herrn Dipl. Ing. Robert Grund von der technischen Fakultät der Universität Erlangen - Nürnberg für die freundliche Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Aus diesem Wert t konnte nach Bestimmung der Anzahl der Freiheitsgrade m nach

$$m = n + n' - 2$$

der Wahrscheinlichkeitswert (= p-Wert) von einer t - Tabelle abgelesen werden. Für den Vergleich biologischer Meßreihen wird ein Wert von $p \leq 0,05$ als signifikant angesehen.

IV. E R G E B N I S S E

1. Ergebnisse der Urinuntersuchungen

a) Gesamteiweißkonzentrationen

Normalpersonen schieden 68,5 (22 - 142) mg Eiweiß pro Tag im Urin aus, was einer Eiweißkonzentration von 6,5 (1,7 - 15,6) mg% entspricht. Die Proteinurie von Steinpatienten betrug im Mittel 32,5 mg%, es fanden sich jedoch Werte im Bereich von 2,2 - 158,4 mg%. Die Ergebnisse für die einzelnen Gruppen von Nierensteinkranken gibt Tabelle 2 an.

Tabelle 2: Proteinurie von Normalpersonen und
5 Gruppen von Steinpatienten

Gruppe	$\bar{x}$ /mg%	Bereich/mg%
I Normalpersonen (n = 9)	6,5	1,7 - 15,6
II erstmalige Steine (n = 6)	20,0	2,3 - 59,9
III mäßiger HWI (n = 7)	15,9	7,4 - 31,2
IV schwerer HWI (n = 6)	55,8	12,3 - 158,4
V Uratsteine (n = 7)	50,3	2,3 - 85,0
VI prim. HPT (n = 6)	26,0	3,6 - 57,0

Die Gesamteiweißausscheidung im Urin von Steinkranken ist gegenüber den Normalurinen signifikant ($p < 0,001$) erhöht; die Unterteilung der Steinpatienten in 5 Gruppen zeigt jedoch, daß die Eiweiß-

ausscheidung bei erstmaliger Steinbildung und primärem Hyperparathyreoidismus (HPT) nicht signifikant verändert ist ($p > 0,05$).

b) Anteile der serumidentischen Proteine am Gesamteiweiß

Die in Abb. 3 dargestellten Anteile der von uns im Urin nachgewiesenen 12 Plasmaproteine betrugen für Normalpersonen $8,6 \pm 1,6 \%$, für Steinkranke zwischen $19,9 \pm 7,65 \%$ bei mittelgradigem Harnwegsinfekt und $35,2 \pm 19,8 \%$ bei erstmaliger Steinbildung.

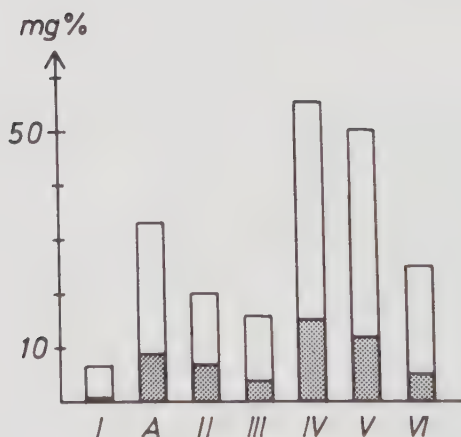


Abb. 3 Gesamtproteinurie und Ausscheidung von Plasmaproteinen (schraffiert) im Urin
I = Normalurine, n=9; A = alle Steinpatienten, n=32; II = erstmalige Steine, n=6; III = mäßiger HwI, n=7; IV = schwerer HwI, n=6; V = Uratsteine, n=7; VI = HPT, n=6

Der Anteil der serumidentischen Proteine an der Gesamtproteinurie war bei allen Steinkrankengruppen gegenüber den Normalurinen signifikant erhöht ($p < 0,01$).

c) Proteineinzelfraktionen im Urin

Die Normalwerte für die in dieser Arbeit untersuchten 12 Plasmaproteine im Urin gibt Tabelle 3 an. Sie wurden aus den Urinen von 9 nierengesunden Testpersonen ermittelt.

Die Verteilung der serumidentischen Proteine im Urin von Steinkranken zeigt Tabelle 4. Die aufgeführten Zahlen drücken den Anteil des jeweiligen Proteins am Gesamtgehalt der serumidentischen Eiweiße (= 100 %) in % aus. Eine Angabe in absoluten Zahlen (mg%) erschien wegen der großen Streubreite der Proteinurien, auch innerhalb einer Gruppe, nicht geeignet und war für die Aussagen dieser Arbeit auch nicht notwendig.

Tabelle 3: Plasmaproteine im Urin Nierengesunder in mg/Tag, mg% = mg/100 ml Urin und % der Gesamtausscheidung von Plasmaproteinen im Urin

Proteinfraktion	$\bar{x}$ (mg/d)	S.D.	$\bar{x}$ (mg%)*	S.D.	$\bar{x}$ (%)	S.D.
Albumin	3,003	$\pm 1,776$	$\pm 0,283$	$\pm 0,209$	$\pm 52,6$	$\pm 3,1$
saures α_1 -Glykoprotein	0,443	$\pm 0,245$	$\pm 0,042$	$\pm 0,013$	$\pm 7,9$	$\pm 1,6$
α_1 -Antitrypsin	0,247	$\pm 0,131$	$\pm 0,024$	$\pm 0,016$	$\pm 4,4$	$\pm 1,2$
Haptoglobin	0,061	$\pm 0,085$	$\pm 0,006$	$\pm 0,008$	$\pm 1,1$	$\pm 1,3$ (4/9)**
α_2 -Makroglobulin	0,0		$\pm 0,0$		$\pm 0,0$	
β_1 A-Globulin	0,044	$\pm 0,074$	$\pm 0,004$	$\pm 0,007$	$\pm 0,6$	$\pm 0,9$ (3/9)
β -Lipoprotein	0,0		$\pm 0,0$		$\pm 0,0$	
Hämopexin	0,145	$\pm 0,093$	$\pm 0,014$	$\pm 0,011$	$\pm 2,3$	$\pm 0,4$
Transferrin	0,261	$\pm 0,137$	$\pm 0,024$	$\pm 0,016$	$\pm 4,6$	$\pm 0,8$
IgG	1,348	$\pm 1,084$	$\pm 0,135$	$\pm 0,122$	$\pm 21,2$	$\pm 8,2$
IgA	0,316	$\pm 0,211$	$\pm 0,030$	$\pm 0,023$	$\pm 5,3$	$\pm 1,5$
IgM	0,0		$\pm 0,0$		$\pm 0,0$	

* Die tägliche Urinausscheidung betrug durchschnittlich 1199 ml

** Die Zahlen in Klammer hinter der letzten Spalte geben an, in wievielen der untersuchten Urine die entsprechende Proteinfraktion nachweisbar war

Tabelle 4: Prozentuale Verteilung der Plasmaproteine im Urin von Steinpatienten

	Gruppe II (n=6)		Gruppe III (n=7)		Gruppe IV (n=6)		Gruppe V (n=7)		Gruppe VI (n=6)	
	$\bar{x}(\%)$	S.D.	$\bar{x}(\%)$	S.D.	$\bar{x}(\%)$	S.D.	$\bar{x}(\%)$	S.D.	$\bar{x}(\%)$	S.D.
Albumin	46,0 $\pm$ 19,3		39,4 $\pm$ 7,5		30,4 $\pm$ 7,3		30,4 $\pm$ 9,3		39,4 $\pm$ 17,0	
s. α_1 -Glykop.	11,2 $\pm$ 5,1		6,2 $\pm$ 3,4		7,0 $\pm$ 3,3		6,7 $\pm$ 2,6		7,6 $\pm$ 5,4	
α_1 -Anti-trypsin	12,4 $\pm$ 16,2(5/6)*		8,2 $\pm$ 6,7		11,0 $\pm$ 9,2		3,2 $\pm$ 2,3		5,0 $\pm$ 3,6	
Haptogl.	3,4 $\pm$ 3,2(5/6)		6,5 $\pm$ 5,5		9,0 $\pm$ 3,5		6,9 $\pm$ 4,0		3,7 $\pm$ 5,0(4/6)	
α_2 -Makroglobulin	2,5 $\pm$ 2,6(4/6)		3,2 $\pm$ 3,1(5/7)		3,1 $\pm$ 3,2(5/6)		4,8 $\pm$ 3,4		7,3 $\pm$ 7,1(4/6)	
β_1 A-Glob.	0,5 $\pm$ 0,8(2/6)		0,8 $\pm$ 1,1(3/7)		1,0 $\pm$ 1,0(2/6)		1,3 $\pm$ 0,8		1,1 $\pm$ 1,3(4/6)	
β -Lipop.	0,0		0,5 $\pm$ 1,4(1/7)		0,0		0,0		0,4 $\pm$ 1,0(1/6)	
Hämopexin	1,8 $\pm$ 1,2(5/6)		2,7 $\pm$ 0,8		3,4 $\pm$ 2,1		2,6 $\pm$ 1,3		3,3 $\pm$ 2,1	
Transf.	5,0 $\pm$ 2,5		6,9 $\pm$ 1,8		8,8 $\pm$ 3,6		8,5 $\pm$ 4,0		8,6 $\pm$ 3,8	
IgG	12,4 $\pm$ 5,9		18,7 $\pm$ 7,0		17,0 $\pm$ 10,7		29,5 $\pm$ 11,4		19,2 $\pm$ 9,3	
IgA	4,5 $\pm$ 2,3		6,0 $\pm$ 2,4		8,1 $\pm$ 4,5		5,3 $\pm$ 4,3		4,1 $\pm$ 3,0	
IgM	0,3 $\pm$ 0,6(1/6)		1,1 $\pm$ 1,7(3/7)		1,3 $\pm$ 1,6(4/6)		0,8 $\pm$ 1,5(2/7)		0,3 $\pm$ 0,7(1/6)	

Gruppe II = erstmalige Steinbildung, III = mäßiger HWI, IV = schwerer HWI, V = Uratsteine, VI = prim. Hyperparathyreoidismus

* Die Zahlen in Klammer geben an, in wievielen der untersuchten Urine der Gruppe die entsprechende Proteinfraction nachweisbar war.

Es fanden sich bei den verschiedenen Gruppen von Steinkranken im Vergleich zu Normalpersonen die in Abb.4 dargestellten Veränderungen der serumidentischen Proteine im Urin, und zwar für Albumin (Abb.4a), Haptoglobin (Abb.4b), Transferrin (Abb.4c) und IgG (Abb.4d).

Abb.4a-d Darstellung der Eiweißfraktionen Albumin, Haptoglobin, Transferrin und IgG im Urin von Normalpersonen (I, n=9) und Steinkranken (II = erstmalige Steinbildung, n=6, III = mittelgradiger Harnwegsinfekt, n=7, IV = schwerer Harnwegsinfekt, n=6, V = Uratsteine, n=7, VI = prim. Hyperparathyreoidismus, n=6). Die gegenüber dem Normalurin signifikant veränderten Fraktionen ($p < 0,05$) wurden schraffiert gezeichnet. Die Standardabweichungen wurden als Antennen eingetragen.

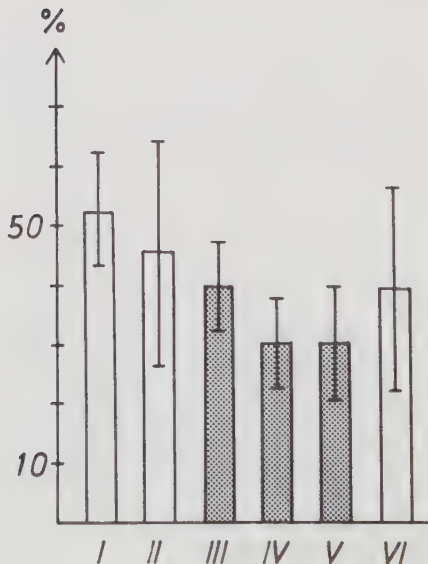


Abb.4a Albumin

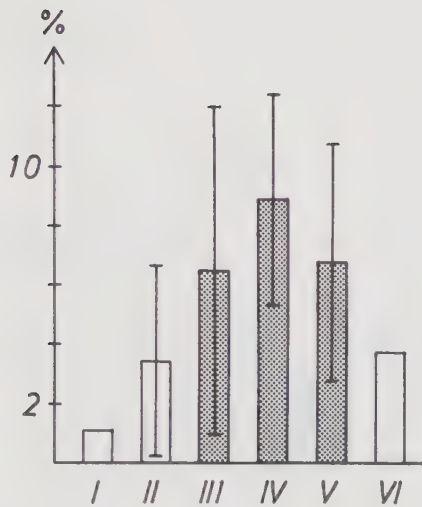


Abb.4b Haptoglobin

I :die Werte lagen im Bereich von 0- 2,8%

VI:die Werte lagen im Bereich von 0-13,2%

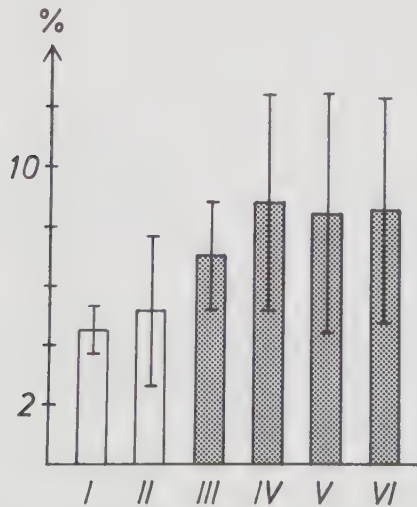


Abb.4c Transferrin

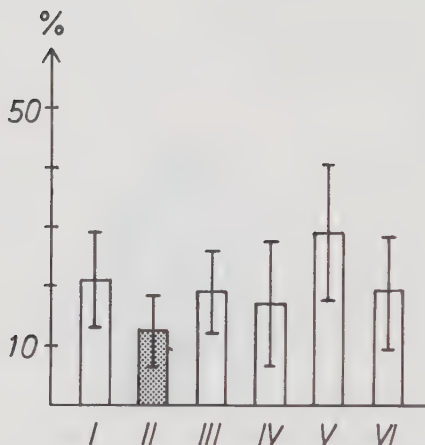


Abb.4d IgG

Signifikante Erhöhungen ($p < 0,05$) lagen außerdem für α_2 -Makroglobulin und IgM bei allen Gruppen von Steinpatienten vor, β -Lipoprotein war bei den mäßigen Harnwegsinfekten und bei primärem HPT signifikant erhöht ($p < 0,05$). Diese Eiweiße wurden in keinem Normalurin gefunden, β -Lipoprotein fehlte dazu bei den Patienten mit erstmaliger Steinbildung, schwerem Harnwegsinfekt und Uratsteinen.

Folgende Proteinfraktionen des Steinurins zeigten keine signifikanten Veränderungen gegenüber dem Normalurin: saures α_1 -Glykoprotein, α_1 -Antitrypsin, β_1 A-Globulin, Hämoexin und IgA.

Zusammenfassend ergeben sich die in Abb.5 dargestellten Ausscheidungsmuster serumidentischer Eiweiße bei Normalpersonen und den von uns unterschiedenen Gruppen von Steinpatienten.

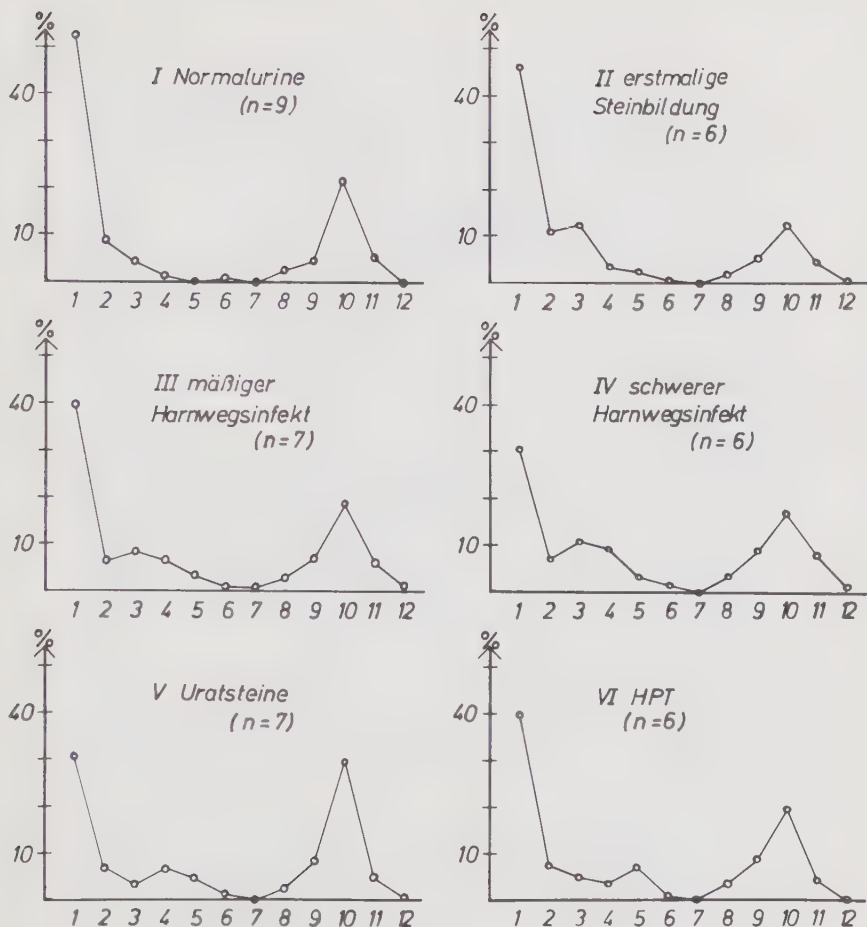


Abb.5 Darstellung der Serumproteinmuster im Urin von Gesunden und Steinkranken in % der Gesamtausscheidung von Plasmaproteinen
 1=Albumin, 2=saures α_1 -Glykoprotein, 3= α_1 -Antitrypsin, 4=Haptoglobin, 5= α_2 -Makroglobulin, 6= β_1 A-Globulin, 7= β -Lipoprotein, 8=Hämopexin, 9=Transferrin, 10=IgG, 11=IgA, 12=IgM

Die statistische Auswertung der Ergebnisse für Oxalat- und Phosphatsteine ergab keine signifikanten Abweichungen von denen der bisher zusammengefaßten Patientengruppen und konnte deshalb zur weiteren Aufschlüsselung der Proteinurie bei verschiedenen Steinkrankengruppen nicht beitragen.

2. Ergebnisse der Serumuntersuchungen

a) Gesamteiweiß

Die Gesamteiweißkonzentration im Serum beträgt $7,4 \pm 0,6$ g%. Bei der Untersuchung von Steinpatienten fanden wir einen Mittelwert von $7,4 \pm 0,7$ g%. Es ergaben sich für die einzelnen Gruppen keine signifikanten Abweichungen vom Normalwert ($p > 0,05$).

b) Proteineinzelfractionen im Serum

Die Konzentration der untersuchten Plasmaproteine in mg% im Vergleich zu einer Normalgruppe (2) zeigt Tabelle 5.

Im Vergleich zu den Normalwerten ergeben sich bei den verschiedenen Gruppen von Steinpatienten die in Abb.6 dargestellten Veränderungen der Serumproteine.

Unveränderte Konzentrationen fanden sich für alle Steinpatienten bei folgenden Proteinen:

α_1 -Antitrypsin, α_2 -Makroglobulin, β -Lipoprotein, Transferrin und Immunglobulin G.

tabelle 2: Konzentrationen von 12 Proteineinzelfractionen in mg% im Serum von Nierengesunden und Steinpatienten

	I (n=150) $\bar{x}$ (mg%) S.D.	II (n=6) $\bar{x}$ (mg%) S.D.	III (n=8) $\bar{x}$ (mg%) S.D.	IV (n=6) $\bar{x}$ (mg%) S.D.	V (n=7) $\bar{x}$ (mg%) S.D.	VI (n=6) $\bar{x}$ (mg%) S.D.
Albumin	4400 $\pm$ 560	3942 $\pm$ 751	3139 $\pm$ 822	3459 $\pm$ 1420	4037 $\pm$ 796	3505 $\pm$ 1362
s. α_1 -Glykop.	190 $\pm$ 24	112 $\pm$ 33	146 $\pm$ 25	209 $\pm$ 155	116 $\pm$ 50	166 $\pm$ 55
α_1 -Antitryps.	290 $\pm$ 45	341 $\pm$ 73	405 $\pm$ 259	375 $\pm$ 203	269 $\pm$ 63	400 $\pm$ 223
Haptoglobin	160 $\pm$ 50	266 $\pm$ 171	249 $\pm$ 129	299 $\pm$ 180	250 $\pm$ 78	274 $\pm$ 112
α_2 -Makroglob.	265 $\pm$ 74	278 $\pm$ 74	339 $\pm$ 282	236 $\pm$ 104	227 $\pm$ 72	294 $\pm$ 99
β_1 A-Glob.	110 $\pm$ 20	123 $\pm$ 17	132 $\pm$ 46	116 $\pm$ 19	125 $\pm$ 25	141 $\pm$ 15
β -Lipoprot.	530 $\pm$ 120	519 $\pm$ 110	644 $\pm$ 164	550 $\pm$ 98	533 $\pm$ 98	607 $\pm$ 242
Hämopexin	100 $\pm$ 16	113 $\pm$ 46	124 $\pm$ 33	127 $\pm$ 24	111 $\pm$ 17	102 $\pm$ 11
Transferrin	295 $\pm$ 55	245 $\pm$ 62	297 $\pm$ 195	283 $\pm$ 85	263 $\pm$ 49	264 $\pm$ 73
IgG	1250 $\pm$ 280	1327 $\pm$ 431	1538 $\pm$ 499	1589 $\pm$ 913	1437 $\pm$ 508	1197 $\pm$ 266
IgA	210 $\pm$ 82	264 $\pm$ 125	388 $\pm$ 260	348 $\pm$ 110	244 $\pm$ 89	217 $\pm$ 76
IgM	140 $\pm$ 62	144 $\pm$ 32	335 $\pm$ 178	232 $\pm$ 156	147 $\pm$ 42	176 $\pm$ 70

Gruppe I = Normalwerte (2), II = Pat. mit erstmaliger Steinbildung, III = Pat. mit mäßigem n.r.I., IV = Pat. mit schwerem HwI, V = Uratsteinpatienten, VI = Pat. mit prim. HPT

	Erst- malige n=6	mäßiger HWI n=8	schwerer HWI n=6	Urat- steine n=7	prim. HPT n=6
Albumin		erniedrigt			
saures α_1 Glykoprot.		erhöht	erhöht		erhöht
Hapto- globin				erhöht	erhöht
β_1 A Globulin					erhöht
Hämo- pexin		erhöht	erhöht		
Ig A			erhöht		
Ig M		erhöht			

Abb.6 Veränderungen der Eiweißfraktionen im Serum bei Patienten mit Harnsteinen

Die Albuminerniedrigung bei mäßigem HWI war mit $p < 0,001$ signifikant,

die Erhöhung war

bei saurem α_1 -Glykoprotein mit $p < 0,001$ für mäßigen HWI und HPT und mit $p < 0,05$ für schweren HWI, bei Haptoglobin mit $p < 0,01$ für Uratsteine und $p < 0,05$ für primären HPT,

bei β_1 A-Globulin mit $p < 0,001$ für HPT,

bei Hämoexin mit $p < 0,05$ für mäßigen und $p < 0,01$ für schweren HWI,

bei IgA mit $p < 0,01$ für schweren HWI und

bei IgM mit $p < 0,01$ für mäßigen HWI signifikant.

V. DISKUSSION

physiologische Proteinurie

Die in der Literatur vorliegenden Angaben über die Höhe der physiologischen Proteinurie zeigen aufgrund der unterschiedlichen Meßmethoden große Schwankungen. KIMBEL und KINZLMEIER (33) fanden mit 3,7 - 40,0 mg die niedrigste, GRÄSSLIN u.a. (26) mit 150 - 310 mg die höchste Tagesausscheidung. Im Mittel wurden Werte zwischen 50 und 100 mg/Tag gemessen (3, 20, 31, 44), womit unser Ergebnis von 68,5 (22 - 142) mg/Tag übereinstimmt.

Zum Vergleich mit der Proteinurie von Steinkranken war die Angabe der Eiweißausscheidung in mg% (= mg/100 ml Nativurin) notwendig, da wir bei den Patienten aus technischen Gründen auf das Sammeln eines exakten 24-Stunden-Urins verzichten mußten. Sie betrug bei Nierengesunden 6,5 (1,7 - 15,6) mg%, was in etwa den Ergebnissen von KEUTEL u.a. (30), POORTSMAN und JEANLOZ (45) und BICHLER u.a. (5) entspricht, die 7,2, 4,6 bzw. 5,5 mg% fanden.

Proteinurie bei Steinkranken

Die in der vorliegenden Arbeit ermittelte durchschnittliche Proteinurie für das Gesamtkollektiv von Nierensteinkranken lag mit 32,5 (2,2 - 158,4) mg% um das 5-fache über dem Normalwert. Das Ergebnis von KEUTEL u.a. (30) von 9,06 mg% ließ sich somit nicht bestätigen.

Bei einem Teil der Patienten lag ein Harnwegsinfekt vor; da wir wissen, daß die Pyelonephritis Veränderungen der Proteinurie hervorruft (20,25, 37),

wurde eine Einteilung unseres Untersuchungsgutes in mehrere Gruppen vorgenommen. Patienten mit massenhaft Leukozyten im Urin bzw. einer röntgenologisch gesicherten chronischen Pyelonephritis (4) wurden in der Gruppe "schwerer Harnwegsinfekt", solche mit bis zu 650 Leukozyten/mm³ Urin als "mittelgradiger Harnwegsinfekt" zusammengefaßt. Um frühzeitige Veränderungen von Gesamtproteinurie und Plasmaproteinmuster in Urin und Serum zu erfassen, wurden Patienten mit erstmalig aufgetretener Steinbildung untersucht. In besonderen Gruppen haben wir Patienten mit Uratsteinen und Urolithiasis bei primärem Hyperparathyreoidismus zusammengefaßt.

Für die Proteinurie ergab sich folgende Verteilung: Patienten mit erstmaliger Steinbildung zeigten in ihrer Mehrzahl eine nicht von der physiologischen abweichende Eiweißausscheidung, abgesehen von zwei sehr hohen Werten, die jedoch nicht zu einer statistisch signifikanten Erhöhung führten. Sehr gering waren auch die Veränderungen bei Patienten mitmäßigem Harnwegsinfekt, während wir bei schwerem Harnwegsinfekt, primärem Hyperparathyreoidismus und Uratsteinalleiden, also bei meist langer Steinnanamnese, eine deutlich erhöhte Proteinurie fanden.

Anteil der serumidentischen Eiweiße an der Gesamtproteinurie

Der Anteil der serumidentischen Proteine, hier vertreten durch die 12 quantitativ wichtigsten Fraktionen, betrug beim Nierengesunden mit 5,97 mg/Tag (das entspricht 0,57 mg%) nur 8,6 % der Gesamtproteinurie; POORTSMAN und JEANLOZ (45) ermittelten 17,5 mg/Tag. Beim Nierensteinkranken fanden wir da-

gegen 8,76 mg%; das entspricht 26,7 % der gesamten Eiweißausscheidung. Dieser Anteil stieg weitgehend parallel zur Proteinurie von 19,9 % bei mäßigem Harnwegsinfekt über 20,4 % bei primärem Hyperparathyreoidismus bis auf 24,6 % bei schwerem Harnwegsinfekt und 24,7 % bei Uratsteinen an. ROHRER u.a. (49) erhoben bei glomerulären, tubulären und unspezifischen Nierenerkrankungen entsprechende Befunde. Der hohe Anteil an serumidentischen Proteinen bei Patienten mit erstmaliger Steinbildung - bei einer gegenüber dem Normalurin nicht signifikant erhöhten Proteinurie - läßt sich hierdurch nicht erklären.

Zum Problem des hohen Gesamteiweißes und des relativ niedrigen Anteils an serumidentischen Proteinen ist zu bedenken, daß sich die normale Proteinurie folgendermaßen zusammensetzt (3):

- aus den Plasmaproteinen, die je nach ihrem Molekulargewicht und der Serumkonzentration im Glomerulum filtrierte und zum Teil im Tubulus wieder rückresorbiert werden,
- aus den harnspezifischen Mukoproteinen sowie
- zu einem geringen Teil aus Eiweißen der ableitenden Harnwege und des Genitaltraktes.

Darüberhinaus werden eine Bildung von Immunglobulinen in Niere und ableitenden Harnwegen (3, 25) und eine tubuläre Sekretion von IgA diskutiert (3, 9, 20, 36).

Die Proteinurie bei Steinkranken kann außerdem durch weitere Faktoren beeinflusst sein:

- durch eine Eiweißausschwitzung in den entzündlich veränderten ableitenden Harnwegen (10),
- eine bei fortgeschrittenem Steinleiden auftretende erhöhte Durchlässigkeit des Glomerulums (49) und
- durch eine tubuläre Rückresorptionsstörung (49),

was insgesamt eine Erhöhung des Anteils der serum-identischen Proteine hervorruft. Außerdem kommen Eiweiße aus zerfallenden Leukozyten und Epithelien hinzu.

Proteineinzelfractionen in Urin und Serum
von Nierengesunden und Nierensteinkranken

Einen genaueren Einblick in die Zusammensetzung der Plasmaproteine in Urin und Serum ergab die immunologische Untersuchung von 12 Proteineinzelfractionen.

1. Normalwerte

a) Die für die Normalurine gefundenen Ergebnisse, verglichen mit denen von POORTSMAN und JEANLOZ (45), zeigt Tabelle 6.

Tabelle 6: Plasmaproteinkonzentrationen im Normalurin

	eigene Ergebnisse		POORTSMAN (45)	
	$\bar{x}(\text{mg}\%)$	S.D.	$\bar{x}(\text{mg}\%)$	S.D.
Albumin	0,283	$\pm 0,209$	1,000	$\pm 0,258$
saures α_1 -Glykop.	0,042	$\pm 0,031$	0,036	$\pm 0,011$
α_1 -Antitrypsin	0,024	$\pm 0,016$	0,027	$\pm 0,011$
Haptoglobin	0,006	$\pm 0,008$	0,015	$\pm 0,013$
α_2 -Makroglobulin	0,0			
B ₁ A-Globulin	0,004	$\pm 0,007$	0,002	$\pm 0,001$
B-Lipoprotein	0,0			
Hämopexin	0,014	$\pm 0,011$	0,017	$\pm 0,004$
Transferrin	0,024	$\pm 0,016$	0,019	$\pm 0,011$
IgG	0,135	$\pm 0,122$	0,221	$\pm 0,067$
IgA	0,030	$\pm 0,023$	0,045	$\pm 0,014$
IgM	0,0			

In Übereinstimmung mit POORTSMAN und JEANLOZ (45) sowie mit BICHLER u.a. (5) und BERGGARD (3) fanden wir im Normalurin keine Makroproteine wie β -Lipoprotein, α_2 -Makroglobulin und IgM. Auch die übrigen Ergebnisse zeigen mit Ausnahme des Albuminwerts große Übereinstimmung mit denen von POORTSMAN. PETERSON u.a. (44) bestimmten die Albuminausscheidung bei 4 Normalpersonen mit 7,9 mg/Tag; das entspricht bei einer mittleren Urinmenge von 1,5 l/Tag 0,53 mg%. Wir möchten den Grund für die Differenzen, die sich vor allem bei den Albuminergebnissen zeigen, am ehesten in einem Unterschied der Urinaufbereitungsart und eventuell in einem Unterschied der Immundiffusionsmethode sehen.

b) Die Bestimmung der Normalwerte im Serum wurde bereits von BECKER et al. (2) an einem Untersuchungsgut von 150 gesunden Testpersonen mit der gleichen Immundiffusionsmethode, die in der vorliegenden Arbeit verwendet wurde, durchgeführt. Diese Meßergebnisse wurden von uns als Normalwerte verwendet.

2. Eiweißfraktionen in Urin und Serum von Steinkranken

Hier werden nur die gegenüber den Normalwerten in veränderten Konzentrationen in Urin oder Serum vorliegenden Proteine besprochen. Neben Albumin und Transferrin wurden einige Eiweiße in Gruppen zusammengefaßt, da sie entweder gleiche Serumveränderungen bei bestimmten Erkrankungen zeigen, wie zum Beispiel die "akute Phase - Proteine" (53) bei akuten und die Immunglobuline bei chronischen Entzündungen, oder die hochmolekularen Proteine, die bei Auftreten im Urin einen Hinweis auf Schädigung des Glomerulum - Filters geben.

a) Makroproteine

Es handelt sich bei α_2 - M a k r o g l o b u l i n um ein Eiweiß mit dem Molekulargewicht 820 000, das in einer Konzentration von ca. 260 mg% im normalen Serum vorliegt und zur Bindung von Hormonen sowie als Proteinaseinhibitor notwendig ist. Eine starke Vermehrung im Serum tritt beim nephrotischen Syndrom auf, weniger ausgeprägt ist sie bei Leberleiden und Diabetes mellitus.

Das β - L i p o p r o t e i n hat ein Molekulargewicht von 3,2 Mill. bei einer normalen Serumkonzentration von 530 mg%. Es dient zum Transport von Lipoiden und ist ebenfalls bei Nephrosen vermehrt im Serum zu finden.

I g M gehört zu den Immunglobulinen, fungiert also als Antikörper und ist bei chronischen Infekten, Leberleiden und der Makroglobulinämie Waldenström über die normale Serumkonzentration von durchschnittlich 150 mg% erhöht, beim Antikörper - Mangelsyndrom vermindert. Mit einem Molekulargewicht von 1,0 Mill. zählt es ebenfalls zu den Makroproteinen.

Im Gegensatz zum Normalurin konnten im Urin Steinkranker auch diese hochmolekularen Proteine nachgewiesen werden, und zwar α_2 -Makroglobulin bei 80%, β -Lipoprotein bei 6 % und IgM bei 35 % der Patienten.

Eine Ausscheidung dieser Proteine im Urin war in allen Gruppen einschließlich der mit erstmaliger Steinbildung vorhanden. Die Annahme KEUTELs (31), hochmolekulare Eiweiße seien nie im Urin zu finden und die qualitative Zusammensetzung der Plasmaproteine im Normal- und Steinkrankenharn sei identisch, läßt sich somit nicht bestätigen. Auch die Hypothese, eventuell im Urin vorkommende Makroproteine seien die Folge einer Hämaturie (30), kann hier nicht unterstützt werden: bei 6 von insgesamt 33 Steinpatienten (je 2 aus den Gruppen mäßiger HWI, schwerer HWI und primärer HPT) fanden sich 240 bis massenhaft Erythrozyten im mm³ Nativurin, jedoch wurde α_2 -Makroglobulin nur von 5 der 6 Patienten ausgeschieden, β -Lipoprotein konnte nur in einem Fall von primärem HPT und IgM in 2 Fällen

(beide aus der Gruppe schwerer HWI) nachgewiesen werden. Die Annahme einer Hämaturie als Ursache für die Makroproteinurie kann auch nicht erklären, warum IgM oder α_2 -Makroglobulin nicht immer zusammen mit β -Lipoprotein im Urin vorkommen, obwohl doch letzteres im Serum in einer wesentlich höheren Konzentration auftritt. Viel eher erscheint die Tatsache, daß β -Lipoprotein, das mit 3,2 Mill. das höchste Molekulargewicht hat, aber am seltensten im Urin zu finden ist, darauf hinzuweisen, daß die Makroproteinurie Folge zunehmender Membranveränderungen des Glomerulums ist.

Da Patienten mit erstmaliger Steinbildung, bei denen noch keine signifikante Erhöhung der Proteinurie und Vermehrung der Entzündungsproteine in Urin und Serum nachweisbar waren, bereits eine Makroproteinurie zeigten, muß dieser Befund als frühes Zeichen einer beim Steinleiden vorliegenden Nierenschädigung gewertet werden.

b) Albumin

Albumin (MG 69 000) liegt im Serum normalerweise in einer Konzentration von 3500 - 5500 mg% vor. Es dient zur Aufrechterhaltung des osmotischen Druckes, als Eiweißreserve und als Transportprotein. Bei Leberzirrhose findet man eine starke Erniedrigung des Serumalbuminspiegels aufgrund einer mangelhaften Bildung in der Leber, bei Nephrose aufgrund einer übermäßigen Ausscheidung durch die Nieren.

Einen niedrigen Anteil des Albumins an der Proteinurie fanden wir bei mäßigem und schwerem Harnwegsinfekt sowie bei Uratsteinen, wie es auch von BOYCE (20) beschrieben wurde, während Patienten mit erstmaliger Steinbildung und primärem Hyperparathyreoidismus keine derartige Erniedrigung des Albuminanteils zeigten. Dieser Befund läßt sich durch die Tatsache erklären, daß bei schwerer Nierenschädigung die selektive Proteinurie

(25, 46, 49) durch eine nicht-selektive ersetzt wird. Das bedeutet, daß bei der nicht-selektiven Proteinurie auch die höhermolekularen Eiweiße entsprechend ihrer Konzentration im Serum ausgeschieden werden und damit der relative Albuminanteil absinkt. Diesen Befund hatten KISTNER und NORBERG (36) sowie ROHRER u.a. (49) bei Pyelonephritis erhoben, wobei nicht geklärt werden konnte, ob die Vermehrung der großmolekularen Proteine auf einer erhöhten Durchlässigkeit des Glomerulums oder einer vermehrten Abgabe in die ableitenden Harnwege beruht (49).

Der Albuminanteil im Serum lag für die meisten Gruppen im Normbereich. Nur bei Gruppe III (mäßiger Harnwegsinfekt) konnte eine signifikant verminderte Albuminkonzentration festgestellt werden. Daraus könnte gefolgert werden, daß bei der Mehrzahl der Steinpapienten nur eine geringgradige Glomerulumschädigung vorgelegen haben kann.

c) saures α_1 -Glykoprotein und Haptoglobin

Einige Proteine des α -Globulinbereichs, die bei Entzündungen in erhöhter Konzentration im Serum vorkommen, werden als "akute Phase - Proteine" (53) bezeichnet.

Das H a p t o g l o b i n hat bei einem Molekulargewicht von 100 000 einen Serumspegel von 160 mg%; es bindet Hämoglobin und ist bei Leberleiden und hämolytischen Anämien erniedrigt, bei Entzündungen erhöht im Serum zu finden.

Das s a u r e α_1 - G l y k o p r o t e i n, auch Orosomukoid genannt (29), hat ein Molekulargewicht von 44 100, eine Konzentration im Serum von 90 mg% und ist bei chronischen Entzündungen, primär chronischer Polyarthrits und malignen Neoplasien erhöht.

Die Haptoglobinausscheidung im Urin war bei allen Patienten mit längerer Steinnannese signifikant erhöht. Bei Normalpersonen konnten wir Haptoglobin nur in 4 von 9 Fällen nachweisen, bei erstmaliger Steinbildung bei 4 von 6 Kranken, während die übrigen Pa-

tienten es (bis auf 1 Fall bei mittelgradigem Harnwegsinfekt) regelmäßig ausschieden. Dieses Ergebnis legt eine Einreihung der (längerbestehenden) Steinerkrankung in die Gruppe der chronischen Pyelonephritiden und anderen interstitiellen Nephritiden nach ROHRER u.a. (49) nahe. Sie fanden hierbei im Gegensatz zur Proteinurie bei Glomerulonephritis eine erhöhte Haptoglobinausscheidung.

Im Serum sahen wir eine Haptoglobinvermehrung bei den Gruppen V (Uratsteine) und VI (primärer HPT).

Daneben konnte das saure α_1 -Glykoprotein im Serum von Patienten mit mäßigem und schwerem Harnwegsinfekt sowie mit primärem Hyperparathyreoidismus vermehrt nachgewiesen werden; im Urin war es jedoch in normaler Konzentration vorhanden.

Daraus kann man schließen, daß bei allen Patienten mit längerer Steinanamnese eine begleitende Entzündung vorlag, die zu Serumproteinveränderungen geführt hatte. Bei erstmaliger Steinbildung zeigten saures α_1 -Glykoprotein und Haptoglobin in Serum und Urin keine signifikanten Veränderungen.

d) Immunglobuline

Von den hier untersuchten Immunglobulinen wurde I g M bereits im Rahmen der Makroproteine besprochen.

I g G ist im Serum mit ca. 1250 mg% nachweisbar, I g A mit 210 mg%. Beide haben ein Molekulargewicht von 160 000, wirken als Antikörper und sind bei Leberleiden relativ und bei chronischen Infekten absolut vermehrt; bei Antikörper - Mangelsyndrom sind sie vermindert im Serum zu finden.

Die Urinuntersuchungen ergaben für die Immunglobuline:

- 1) die bereits erwähnte IgM - Erhöhung bei allen Steinerkrankengruppen,
- 2) eine Erniedrigung von IgG bei Patienten mit erstmaliger Steinbildung.

KISTNER und NORBERG (36) hatten bei der Bestimmung der Immunglobuline im Urin bei Pyelonephritis eine IgA - Erniedrigung festgestellt, die von uns nicht gefunden wurde.

Im Serum lagen

- 1) eine IgA - Erhöhung bei schwerem Harnwegsinfekt sowie
- 2) eine IgM - Erhöhung bei mäßigem Harnwegsinfekt vor. •

Bei ihren Untersuchungen über Immunglobulinveränderungen im Serum bei Pyelonephritis im Kindesalter ermittelten OEHME und MEYER-BEECK (41) nur eine IgM - Vermehrung. Gleich uns vermißten sie eine IgG - Erhöhung bei Patienten mit Pyelonephritis bzw. schwerem Harnwegsinfekt, wie es bei chronischen Entzündungen zu erwarten wäre.

e) Hämoexin

Das H ä m o p e x i n , MG 80 000, gehört zur Gruppe der β_1 -Globuline und hat einen Serumspiegel von 100 mg%; es bindet intravasal anfallende Hämsubstanzen, die dann in die Leber transportiert werden. Bei entzündlichen und neoplastischen Erkrankungen ist das Hämoexin im Serum nicht verändert.

BRAUN und ALY (21) fanden bei entzündlichen Nierenerkrankungen selten eine Hämoexinerhöhung. Wir sahen bei Steinpatienten mit mäßigem und schwerem Harnwegsinfekt eine signifikante Erhöhung von Hämoexin im Serum.

f) β_1 A-Globulin

Das β_1 A - G l o b u l i n ist Bestandteil des Komplementsystems. Es hat eine mittlere Serumkonzentration von 110 mg%. Erniedrigungen des Proteins im Serum weisen auf einen aktiven immunologischen Prozeß hin.

Mit Ausnahme der Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus sahen wir keine Veränderungen des β_1 A-Globulins in unserem Untersuchungsgut. Die β_1 A-Globulinerhöhung im Serum der Patienten mit primärem HPT ist unklar.

g) Transferrin

Man findet das *T r a n s f e r r i n*, ein β -Globulin mit dem Molekulargewicht 90 000, in einer mittleren Konzentration von 295 mg% im Serum. Es dient der Bindung und dem Transport von Eisen und wird bei Nephrosen und malignen Neoplasien erniedrigt gefunden.

Unsere Untersuchungen ergaben für das Serum keinerlei Veränderungen, im Urin aller Steinkrankengruppen mit Ausnahme der Gruppe II (Patienten mit erstmalig aufgetretener Steinbildung) war der Transferrinanteil jedoch signifikant erhöht. Diesen Befund hatten bereits KISTNER und NORBERG (36) bei der Untersuchung der Eiweißausscheidung bei Pyelonephritis erhoben. ROHRER u.a. (49), BIENENSTOCK und POORTSMAN (10) sowie PESCE u.a. (43) fanden jeweils eine gegenüber der Albumin - Clearance erhöhte Transferrin - Clearance bei verschiedenen Nierenerkrankungen (Pyelonephritis und andere interstitielle Nephritiden, Glomerulonephritis, Nephrotisches Syndrom, Lupus Erythematodes u.a.), obwohl doch Transferrin mit 90 000 ein höheres Molekulargewicht als Albumin (69 000) hat.

Von einigen Autoren (10, 25, 43, 48, 49) wurden in letzter Zeit Clearance - Bestimmungen zur Untersuchung der Selektivität der Proteinurie (= Abhängigkeit der Eiweißfiltration im Glomerulum von Molekulargewicht und Porengröße) bei verschiedenen Nierenerkrankungen durchgeführt. Dabei stellte sich heraus, daß das theoretisch lineare Verhältnis zwischen dem Logarithmus

der Clearance und dem Logarithmus des Molekulargewichtes, nämlich eine Abfallgerade (Regressionsgerade), bei Nierenerkrankungen mit erhöhter Proteinurie nicht mehr erhalten bleibt (10, 25, 43, 49). Die Selektivität soll jedoch bei chronischer Glomerulonephritis größer sein als bei chronischer Pyelonephritis (49).

Für unsere Untersuchungen haben wir die weniger aufwendige Bestimmung der Urineiweiße ohne Berücksichtigung der Serumwerte angewandt. So sind für die Clearance - Untersuchungen korrekt durchgeführte 24 Stunden - Urinsammelperioden notwendig, die von unseren zum Teil ambulanten Patienten nicht eingehalten werden konnten.

Wie die Untersuchungen von ROHRER u.a. (49) sowie die in neuerer Zeit veröffentlichten Ergebnisse von BÖSKEN u.a. (11) zeigen, gibt die Differenzierung der Proteinurie allein aufgrund der Bestimmung der prozentualen Zusammensetzung der im Harn ausgeschiedenen Serumeiweiße ein durchaus verwendbares einfaches Beurteilungsverfahren, um verschiedene Typen der Proteinurie festzustellen und damit Rückschlüsse auf Nierenparenchymveränderungen zu ziehen.

Für die in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen waren die unterschiedlichen Eiweißmuster im Urin von Gesunden und Nierensteinpatienten von besonderem Interesse (siehe Abb.5). Dabei fällt zunächst das gegenüber dem normalen nahezu unveränderte Bild der Eiweißausscheidung bei Patienten mit erstmaliger Steinbildung auf. Sie zeigten nur eine Erhöhung des Anteils der serumidentischen Proteine an der Gesamteiweißausscheidung sowie das Auftreten von Makroproteinen. Die deutlich erkennbare Erniedrigung von IgG widerspricht der Annahme einer Pyelonephritis: dem Proteinurietypp der Pyelonephritis wird eine Erhöhung der Immunglobuline G und A und eine Senkung von Transferrin in der prozentualen Verteilung der im Urin ausgeschiedenen Proteine zugeschrieben (49).

Dieses Charakteristikum ist auch bei den übrigen Steinkrankengruppen nicht zu erkennen. Dagegen fällt bei diesen besonders die Erhöhung von Haptoglobin und Transferrin auf; Unterschiede in den Plasmaeiweißmustern zwischen den verschiedenen Gruppen von Patienten mit längerer Steinanamnese konnten nicht festgestellt werden.

Beim Vergleich von Glomerulonephritis und Pyelonephritis stellten ROHRER u.a. (49) eine erhöhte Clearance der hochmolekularen Proteine, insbesondere des α_2 -Makroglobulins, bei Pyelonephritis fest, was auch von GODDARD und HOBBS (25), die eine besonders hohe IgM - Clearance fanden, bestätigt wird. Diese Befunde decken sich mit der Tatsache, daß unsere Steinpatienten im Gegensatz zu Normalpersonen eine deutlich erhöhte Makroproteinausscheidung aufwiesen und führen zu der Annahme, daß diese Erhöhung durch entzündliche Veränderungen hervorgerufen ist. Da jedoch bei erstmaliger Steinbildung weitere Entzündungszeichen fehlen, ist es auch möglich, daß die Makroproteinausscheidung Zeichen einer unspezifischen Nierenschädigung ist, die eventuell mit der Steingenese in Zusammenhang steht.

Dabei erhebt sich die Frage, ob und welche Rolle die serumidentischen Proteine bei der Steingenese spielen.

Der Matrixtheorie zufolge liegt jedem Harnstein primär ein proteinhaltiges Gerüst zugrunde, in das sich die Salze einlagern (16). Da serumidentische Eiweiße in der Matrix gefunden wurden (14), nahm man an, daß diese neben den harnspezifischen Mukoproteinen die Steinbildung fördern (24). KING und BOYCE (34) stellten fest, daß die RS-1 - Fraktion, welche die serumidentischen Proteine enthält (15), aus Steinurin gewonnen eine Beschleunigung des Steinwachstums in

vitro hervorruft. In dieser RS-1 - Fraktion fanden BOYCE et al. (17) später die "Matrix Substance A", der sie als einzigem Urineiweiß eine aktive Rolle bei der Steinbildung zuschrieben. Für andere Autoren (12, 18, 23, 35) ist das Zusammentreffen verschiedener Faktoren, wie Harnübersättigung, Stase, Entzündung ausschlaggebend wobei die serumidentischen Proteine wie auch das Uromukoid nur passive Einschlüsse sind (52).

Wir möchten aufgrund unserer Untersuchungen annehmen, daß zwischen Proteinurie und Steinpathogenese keine einfachen quantitativen Beziehungen bestehen. Besonders interessant sind in diesem Zusammenhang die Befunde bei den Patienten mit erstmaliger Steinbildung. Hierbei trat keine signifikant erhöhte Proteinurie auf, aber eine signifikant vermehrte Ausscheidung von Makroproteinen. Der Anteil der serumidentischen Proteine war gegenüber dem Gesamtanteil der Proteinurie erhöht. Die Ursache für die Steinentstehung bei diesen Patienten kann daher nicht in einer hohen oder pathologisch zusammengesetzten Proteinurie gesucht werden, wozu auch die Tatsache paßt, daß Patienten mit einem nephrotischen Syndrom und extremen Proteinurien im allgemeinen nicht zur Steinbildung neigen. Wir sind vielmehr der Ansicht, daß die bei den Steinpatienten beobachtete Proteinurie als Ausdruck einer vorliegenden Nierenschädigung zu werten ist, die ihrerseits für die Steinpathogenese von Bedeutung sein kann. Bei dieser Nierenschädigung ist sowohl an Veränderungen der Basalmembranen als auch an Schädigungen der tubulären Abschnitte (Elektrolytstoffwechselstörungen, Veränderungen der Säurebasenregulationen) zu denken.

Die bei der Gruppe von Steinträgern mit längerer Anamnese und schwerem Harnwegsinfekt beobachteten Proteinurien sind dagegen am ehesten als Folge der durch die Nephrolithiasis unterhaltenen Pyelonephritis zu betrachten.

Dazu passen auch die geringfügigen Veränderungen der Eiweißfraktionen im Serum, die nur bei Patienten mit längerer Steinanamnese auftraten: die Erhöhung der "akute Phase - Proteine" saures α_1 -Glykoprotein und Haptoglobin (53), der Immunglobuline IgA und IgM sowie die bei mittelgradigem Harnwegsinfekt festgestellte Albuminverminderung weisen auf einen entzündlichen Prozeß hin.

Ein für die Nephrolithiasis spezifisches Proteinmuster, wie es für glomeruläre und tubuläre Nephropathien gefunden wurde und zur Differenzierung angewandt wird (49), läßt sich nach den vorliegenden Untersuchungen nicht erkennen. So müssen die bevorzugte Erhöhung von Entzündungsproteinen wie saures α_1 -Glykoprotein, Haptoglobin und IgA sowie die relative Albuminverminderung in Urin und Serum als Zeichen der Harnwegsinfektion und die zum Teil sehr hohe Proteinurie mit Ausscheidung von Makroproteinen als Zeichen geschädigter Basalmembranen gewertet werden.

VI. Z U S A M M E N F A S S U N G

Untersucht wurden das Gesamteiweiß und 12 Serum-eiweißfraktionen in Urin und Serum von 9 Nierengesunden und 33 Nierensteinpatienten. Das Patientenkollektiv wurde in 5 Gruppen nach Steinart, Dauer der Erkrankung, Schweregrad des Harnwegsinfektes und dem Vorliegen eines primären Hyperparathyreoidismus eingeteilt.

Als Untersuchungsmethoden dienten die Urinkonzentration durch Ultrafiltration nach BICHLER u.a. (5), eine modifizierte Biuretmethode nach THIELER und ANGER (51) zur Gesamteiweißbestimmung und die radiale Immundiffusionstechnik nach MANCINI (38) zur quantitativen Untersuchung der Einzelproteine.

Patienten mit längerer Steinanamnese zeigten einheitliche Veränderungen der Serum- und Urinproteine: eine deutlich erhöhte Gesamteiweißausscheidung mit Vergrößerung des Anteils der Plasmaproteine im Urin, ein im Urin und bei mäßigem Harnwegsinfekt auch im Serum signifikant erniedrigtes Albumin, eine Erhöhung des Haptoglobins (in Urin und Serum), des sauren α_1 -Glykoproteins (nur im Serum) und des Transferrins (nur im Urin); dazu kam bei mäßigem und schwerem Harnwegsinfekt eine Immunglobulinerhöhung im Serum.

Eine Ausscheidung der Makroproteine α_2 -Makroglobulin, β -Lipoprotein und IgM konnte in allen Gruppen von Steinpatienten im Gegensatz zu Normalpersonen nachgewiesen werden. Zwei von sechs der Patienten mit erstmaliger Steinbildung zeigten außerdem eine hohe Proteinurie, die insgesamt aber zu keiner signifikanten Erhöhung in dieser Gruppe führte. Der Anteil der serumidentischen Proteine an der Gesamteiweißausscheidung

war jedoch bereits bei der erstmaligen Steinbildung im Gegensatz zum Normalurin erhöht.

Diese frühzeitigen Veränderungen könnten als Ausdruck einer Nierenschädigung gedeutet werden, die mit der Steingenese in Zusammenhang steht.

Ein für das Uratsteinleiden oder den primären Hyperparathyreoidismus spezifisches Proteinmuster konnte nicht gefunden werden. Es ist anzunehmen, daß die nachgewiesenen Veränderungen wie auch bei mittelgradigem und schwerem Harnwegsinfekt nicht durch das Steinleiden an sich, sondern durch die begleitende Entzündung und Nierenschädigung hervorgerufen worden sind.

Wir möchten aufgrund unserer Untersuchungen annehmen, daß zwischen Proteinurie und Steinpathogenese keine einfachen quantitativen Beziehungen bestehen.

VII. L I T E R A T U R N A C H W E I S

- (1) BARTEL, H.
Statistik I und II
Fischer, Stuttgart 1972
- (2) BECKER, W., RAPP, W., SCHWICK, H.G. und STÖRIKO, K.
Methoden zur quantitativen Bestimmung von
Plasmaproteinen durch Immunpräzipitation
Z.klin.Chem.u.klin.Biochem. 6 (1968),
113 - 122
- (3) BERGGARD, I.
Plasma proteins in normal human urine
in MANUEL, J., REVILLARD, J.F. and BETUEL, H.:
Proteins in normal and pathological urine
7 - 19, Karger, Basel/New York 1970
- (4) BERNDT, R.
Die Pyelonephritis, ein diagnostisches und
therapeutisches Problem
Der Internist 11 (1962), 678 - 684
- (5) BICHLER, K.H., HIRSCHHÄUSER, C., PORZSOLT, F. und
NABER, K.
Methoden zur Untersuchung der Proteinfra-
ktionen im Urin
Kli.Wo. 50 (1972), 1056 - 1058
- (6) BICHLER, K.H., PORZSOLT, F. und NABER, K.
Proteinurie unter körperlicher Belastung
DMW 97 (1972), 1229 - 1234
- (7) BICHLER, K.H., KIRCHNER, C. und PORZSOLT, F.
Nachweis von Tumorantigenen beim hypernephr-
iden Karzinom
Urol.Int. 28 (1973), 184 - 186

- (8) BICHLER, K.H., PORZSOLT, F. und KIRCHNER, C.
Serumeiweißbild beim hypernephroiden
Karzinom
Urol.Int. 29 (1974), 329 - 340
- (9) BIENENSTOCK, J. and TOMASI, T.B.jr.
Secretory γ A in normal urine
J.Clin.Invest. 47 (1968), 1162 - 1171
- (10) BIENENSTOCK, J. and POORTSMAN, J.
Renal clearance of 15 plasmaproteins in
renal disease
J.Lab.Clin.Med. 75/2 (1970), 297 - 306
- (11) BOESKEN, W.von, KLUTHE, R., MÜLLER, H. und
SCHOLLMEYER, P.
Zur Pathogenese und Klinik der Proteinurie
Nieren- und Hochdruckkrankheiten 2
(1973), 183 - 187
- (12) BOSHAMER, K.
Steinbildung und Harninfektion
in ALKEN: Handbuch der Urologie X
62 - 68, Springer, Berlin 1961
- (13) BOYCE, W.H., GARVEY, F.K. and NORFLEET, C.M.
The metal chelat compound of urine. Their
relation to the initiation and growth of
calculi
Amer.J.of Medicine 19 (1955), 87 - 95
- (14) BOYCE, W.H. and GARVEY, F.K.
The amount and nature of the organic matrix
in urinary calculi : a review
J.Urol. 76 (1956), 213 - 227
- (15) BOYCE, W.H., KING, J.S., LITTLE, J.M. and ARTOM, C.
Total nondialyzable solids (TNDS) in human
urine.II. A method for reproducible fractio-
nation
J.Clin.Invest. 37 (1958), 1658 - 1665

- (16) BOYCE, W.H. and KING, J.S.
Crystal matrix interrelations in calculi
J.Urol. 81 (1959), 351 - 365
- (17) BOYCE, W.H., KING, J.S. and FIELDEN, M.C.
Total nondialyzable solids (TNDS) in human
urine. XIII. Immunological detection of a com-
ponent peculiar to renal calculous matrix and
to urine of calculous patients
J.Clin.Invest. 41 (1962), 1180 - 1189
- (18) BOYCE, W.H. and KING, J.S.
Present concepts concerning the origin of matrix
and stones
Ann.N.Y.Acad.Sci. 104 (1963), 563 - 578
- (19) BOYCE, W.H. and KING, J.S.
Immunological studies on serum and urinary
proteins in urolith matrix in man
Ann.N.Y.Acad.Sci. 104 (1963), 579 - 591
- (20) BOYCE, W.H.
Proteinuria in kidney calculous disease
in MANUEL, J., REVILLARD, J.F. and BETUEL, H.:
235 - 243, Karger, Basel/New York 1970
- (21) BRAUN, H.J. und ALY, F.W.
Die klinische Bedeutung der quantitativen Serum -
Hämopexinbestimmung im Vergleich zum Haptoglobin
Kli.Wo. 49 (1971), 451 - 458
- (22) DULCE, H.J.
Biochemie der Harnsteinbildung
Urol.Int. 7 (1958), 137 - 149
- (23) DULCE, H.J.
Über die Harnsteinpathogenese
Der Internist 11 (1962), 684 - 692
- (24) GASSER, G., BRAUNER, K. und PREISINGER, A.
Das Harnsteinproblem (I)
Z.Urol. 49 (1956), 148 - 159

- (25) GODDARD, P.F. and HOBBS, J.R.
Serum and urine proteins in pyelonephritis
Proc. Roy. Soc. Med. 61 (1968), 335 - 338
- (26) GRÄSSLIN, D., WEICKER, H. und BARWICH, D.
Über die Glykoproteine, Plasmaproteine und
Glykosaminoglykane im Normalurin
Z.klin.Chem.u.klin.Biochem. 8 (1970),
288 - 292
- (27) GROSS, R.
Erkrankungen der weißen Blutzellen (Leukozy-
topoese) und der blutbildenden Organe
in GROSS, R., JAHN, D. und SCHÖLMERICH, P.:
Lehrbuch der Inneren Medizin
153 - 184, Schattauer, Stuttgart/New York 1970
- (28) HENNING, N.
Klinische Laboratoriumsdiagnostik 3. Aufl.
60, Urban & Schwarzenberg München, Berlin,
Wien 1966
- (29) KARLSSON, P.
Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner
und Naturwissenschaftler
Thieme, Stuttgart 1967
- (30) KEUTEL, H.J., HERMANN, G. und LICHT, W.
Immunelektrophoretische Untersuchungen über
den serumidentischen Anteil der Harnkolloide
und ihre Bedeutung bei der Harnsteinbildung
Clin.Chim.Acta 4 (1959), 665 - 673
- (31) KEUTEL, H.J.
Immunbiologische und biochemische Untersuchen-
gen der Harnkolloide - ein Beitrag zur Harn-
steinogenese
Ann.Univ.Saraviensis 9 (1961/62), 1 - 85

- (32) KEUTEL, H.J.
Fractionation of kidney stone matrix
Urol.Int. 19 (1965), 233 - 243
- (33) KIMBEL, K.H. und KINZLMEIER, H.
Zum Problem der Eiweißbestimmung im Harn
Z.f.d.ges.Inn.Med. 6 (1954), 291 - 295
- (34) KING, J.S. and BOYCE, W.H.
In vitro production of simulated renal calculi
J.Urol. 89 (1963), 546 - 551
- (35) KING, J.S.
Etiologic factors involved in urolithiasis:
A review of recent research
J.Urol. 97 (1967), 583 - 591
- (36) KISTNER, S. and NORBERG, R.
Urinary excretion of serum proteins in renal disease
Acta med.Scand. 187 (1970), 55 - 60
- (37) LINDQVIST, B. and RUDOLPHI, O.
Gamma-Globulin in urinary protein in chronic pyelonephritis
Scand.J.Urol.Nephrol. 3 (1969), 141 - 143
- (38) MANCINI, G., CARBONARA, A.O. and HEREMANS, J.F.
Immunochemical quantitations of antigens by single radial immunodiffusion
Immunochemistry 2 (1965), 235 - 254
- (39) MARTINI, G.A.
Erkrankungen der Leber und der Gallenwege
in GROSS, R., JAHN, D. und SCHÖLMERICH, P.:
Lehrbuch der Inneren Medizin
525 - 570, Schattauer, Stuttgart/New York 1970

- (40) NIETH, H.
Doppelseitige Erkrankungen der Niere
in GROSS, R., JAHN, D. und SCHÖLMEIER, P.:
Lehrbuch der Inneren Medizin
785 - 819, Schattauer, Stuttgart/New York 1970
- (41) OEHME, J. und MEYER-BEECK, D.
Immunglobuline im Serum bei chronischer
Pyelonephritis
Kli.wo. 7 (1969), 387 - 388
- (42) PANZRAM, G., ANGER, G. und WÖLLNER, H.
Untersuchungen über die physiologische Protein-
urie beim Diabetes mellitus
DMW 92 (1967), 1013 - 1015
- (43) PESCE, A.J., GAIZUTIS, M. and POLLAK, V.E.
Selectivity of proteinuria: An evaluation of
the immunochemical and gel filtration techniques
J.Lab.Clin.Med. 75/4 (1970), 586 - 605
- (44) PETERSON, P.P., ERVIN, P.E. and BERGGARD, I.
Differentiation of glomerular, tubular, and
normal proteinuria: Determinations of urinary
excretion of β_2 -Microglobulin, Albumin, and
total protein
J.Clin.Invest. 48 (1969), 1189 - 1198
- (45) POORTSMAN, J. and JEANLOZ, R.W.
Quantitative immunological determination of
12 plasmaproteins excreted in human urine
collected before and after exercise
J.Clin.Invest. 47 (1968), 386 - 393
- (46) RENNER, E.
Glomeruläre Filtration und nephrotisches Syndrom
in SIEGENTHALER, W.: Klinische Pathophysiologie
800 - 808, Thieme, Stuttgart 1973

- (47) RICHTERICH, R.
Klinische Chemie
Acad. Verl. Ges., Frankfurt 1968
- (48) ROHRER, T., FISCHER, L., BENNINGER, J. L. und HODLER, J.
Selektivität der Proteinurie als diagnostisches
Unterscheidungsmerkmal glomerulärer und inter-
stitieller Nephropathien
Helv. Med. Acta 36 (1971), 242
- (49) ROHRER, T., FISCHER, L., FUHRMANN, Ch. und HODLER, J.
Über die Selektivität der Eiweißausscheidung
im Harn von Patienten mit chronischen par-
enchymatösen Nephropathien
Schweiz. Med. Wschr. 103/4 (1973), 131 - 140
- (50) TAMM, I. and HORSFALL, F. L. jr.
Characterization and separation of an inhibitor
of viral hemagglutination present in urine
Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.) 74 (1950), 108 - 114
- (51) THIELER, H. und ANGER, G.
Vergleichende quantitative Harnproteinbestim-
mung mit der Biuretmethode und der Kupfer-
Folin-Methode
Kli. Wo. 8 (1966), 464 - 467
- (52) VERMEULEN, C. W., LYON, E. S. and FRIED, F. A.
On the nature of the stone forming process
J. Urol. 94 (1965), 176 - 186
- (53) WARNATZ, H. und VORLAENDER, K. O.
Immunsystem
in SIEGENTHALER, W.: Klinische Pathophysiologie
450 - 478, Thieme, Stuttgart 1973
- (54) WEICHSSELBAUM, Captain T. E.
An accurate and rapid method for the determi-
nation of proteins in small amounts of blood
serum and plasma
Amer. J. Clin. Pathol. 16 (1946), 40 - 49

Lebenslauf

Am 30. 3. 1949 wurde ich, Adelheid Elisabeth Lichthardt, geb. Brückner, als Tochter des Arztes Dr. med. Fritz Brückner und seiner Frau Ilse, geb. Holznagel, in Hamm (Westf.) geboren.

1954 übersiedelte die Familie nach Helmarshausen (Kreis Hofgeismar), wo ich von 1955 bis 1959 die Grundschule besuchte. Es folgten 6 Jahre am Landgraf Karl-Realgymnasium in Karlshafen (Weser) und 3 Jahre am Albert Schweitzer-Realgymnasium in Hofgeismar, wo ich im Sommer 1967 die Reifeprüfung ablegte.

Zum WS 1967/68 nahm ich das Studium der Humanmedizin an der Philipps-Universität Marburg/Lahn auf, wo ich im Frühjahr 1970 die ärztliche Vorprüfung bestand.

Das klinische Studium setzte ich zunächst für 3 Semester an der Philipps-Universität Marburg fort, um dann zum WS 1971/72 an die Friedrich Alexander-Universität Erlangen/Nürnberg zu wechseln. Dort bestand ich im Sommer 1973 das medizinische Staatsexamen.

Am 30.11.1973 heiratete ich in Karlshafen (Weser) den Medizinalassistenten Christian Lichthardt aus Bad Nauheim.

Zur Zeit arbeite ich als Medizinalassistentin an der Inneren Abteilung der Städtischen Krankenanstalten in Fürth (Bayern).

Meine akademischen Lehrer an der Philipps-Universität in Marburg/L. waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten:

Amon, Aurich, Aust, Bommer, Buchholz, Dimroth, Dölle, Engelhardt, Hamelmann, Hardewig, Heinecker, Hensel, Hort, Janeke, Karlson, Koecke, Koransky, Kühnel, Lehmann - Grube, Linneweh, Mahr, Mann, Martini, Nöth, Nultsch, Petry, Pfau, Pots, Rodeck, Rohen, Schleyer, Seidel, Siegert, Straub, Stuke, Uhlarik, Vogt, Walcher, Wendt und Wepler.

An der Friedrich Alexander-Universität in Erlangen waren meine akademischen Lehrer die Herren Professoren und Dozenten:

Becker, Bente, Berg, Birnmeyer, Demling, Estler, Grasser, Hegemann, Hofmann, Hohmann, Hornstein, Korth, Pauly, Schiefer, Schmidt, Sitzmann, Theissing, Truckenbrodt, Valentin, Wernsdörfer, Wieck, Windorfer und Wolf.

